

# Митохондрии как ключевая мишень воздействия молекулярного водорода

С.В.Нестеров , А.Г.Рогов, Р.Г.Василов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»: 123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

## Резюме

**Целью** работы явилась систематизация данных о биологически значимых эффектах молекулярного водорода для выявления механизмов его действия на организм. Проведен анализ литературных источников о действии молекулярного водорода, принимаемого в форме ингаляций, и обогащенной водородом воды на организм человека и лабораторных млекопитающих (крыс, мышей), а также модели клеточных систем в условиях *in vitro*. Предложен механизм, согласно которому, помимо ранее известного действия водорода по нейтрализации высокоактивных форм кислорода, существует также как минимум еще одна группа молекул, являющихся мишенью молекулярного водорода в организме, – это порфирины, входящие в состав гемопroteинов, в особенности цитохромов дыхательной цепи митохондрий. При высокой концентрации углекислоты, которая образуется в цикле трикарбоновых кислот в матриксе митохондрий, водород повреждает часть гемов в результате ковалентного присоединения к ним группы СО. При малых дозах водорода это вызывает умеренное снижение митохондриального потенциала и стимулирует адапционный ответ организма, в т. ч. активацию фактора транскрипции Nrf2, экспрессию гемоксигеназы и ферментов антиоксидантной защиты, митофагию и обновление клеточной популяции митохондрий. **Заключение.** Молекулярный водород является адаптогеном, вызывающим митохондриальный гормезис – обновление и усиление биоэнергетических и антиоксидантных систем организма.

**Ключевые слова:** молекулярный водород, митохондрии, биоэнергетика, антиоксидант, активные формы кислорода, митофагия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”» (тематический план 1 п. 4.1 «Структурные и функциональные исследования митохондрий, разработка потенциальных терапевтических средств»).

© Нестеров С.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Нестеров С.В., Рогов А.Г., Василов Р.Г. Митохондрии как ключевая мишень воздействия молекулярного водорода. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 59–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-59-64

# Mitochondria as a key target of molecular hydrogen

S.V.Nesterov , A.G.Rogov, R.G.Vasilov

Federal State Budgetary Institution National Research Center “Kurchatov Institute”: pl. Akademika Kurchatova 1, Moscow, 123182, Russia

## Abstract

**The aim** of the work was to systematize the data on the biologically significant effects of molecular hydrogen to uncover the mechanisms of its effect on the human body. The paper analyzes the literature on the effect of molecular hydrogen administered in the form of inhalation and hydrogen-enriched water on the human body, on laboratory mammals (rats, mice), and on model cell systems *in vitro*. As a result, a mechanism has been proposed according to which, in addition to the already known effect of hydrogen in neutralizing highly reactive oxygen species, there is at least one other group of molecules that are the target of molecular hydrogen in the body. These are the porphyrins, which are part of the hemoproteins, in particularly the cytochromes of the mitochondrial respiratory chain. In the presence of high concentrations of carbon dioxide, which is formed in the tricarboxylic acid cycle in the mitochondrial matrix, hydrogen damages some of the hemes as a result of covalent binding of the CO group to them. At low doses of hydrogen, this causes a moderate decrease in mitochondrial potential and stimulates the adaptive response of the body, including activation of the transcription factor Nrf2, expression of the heme oxygenase and antioxidant defense enzymes, mitophagy, and renewal of the mitochondrial population in the cell. **Conclusion.** Molecular hydrogen is an adaptogen that causes mitochondrial hormesis – the renewal and strengthening of the body’s bioenergetic and antioxidant systems.

**Key words:** molecular hydrogen, mitochondria, bioenergetics, antioxidant, reactive oxygen species, mitophagy

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work was carried out with the support of the Federal State Budgetary Institution National Research Center “Kurchatov Institute” (schedule 1 p. 4.1 “Structural and functional studies of mitochondria, development of potential therapeutic agents”).

© Nesterov S.V. et al., 2024

For citation: Nesterov S.V., Rogov A.G., Vasilov R.G. Mitochondria as a key target of molecular hydrogen. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 59–64 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-59-64

Пристальный интерес медиков и ученых молекулярный водород привлек благодаря открытию в 2007 г. его антиоксидантного действия, которое проявляется в избирательной нейтрализации наиболее активных и, как следствие, цитотоксичных активных форм кисло-

рода (АФК) и азота – гидроксил-радикала ( $\bullet\text{OH}$ ) и пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ) [1]. С тех пор опубликованы десятки работ, в которых приводятся результаты терапии молекулярным водородом различных патологий, включая рак, неврологические и сопровождающиеся

острым воспалением заболевания [2–5]. За полтора десятилетия активных исследований достаточная безопасность водорода продемонстрирована на лабораторных животных, появляется также все больше обнадеживающих предварительных клинических исследований на небольших выборках пациентов, страдающих различными заболеваниями [6–11]. Дополнительное внимание к молекулярному водороду в последние несколько лет привлекла также его способность улучшать состояние пациентов с постковидным синдромом [7, 12]. Помимо газовых ингаляций и приема обогащенной водородом воды, разработаны дополнительные способы генерации и доставки молекулярного водорода, включая  $H_2$ -продуцирующие таблетки [11] и наночастицы для орального применения [13]. В любом случае конечным действующим фактором в организме является молекулярный водород, растворенный в водной фазе крови, межклеточной среды и цитоплазмы клеток, поэтому принципиального различия между предложенными методами терапии водородом нет, кроме различия в локальных действующих концентрациях. К сожалению, определение концентрации  $H_2$ , поступающего при различных методах введения и дозировках в целевые ткани и органы, все еще является нерешенной задачей.

Несмотря на такое распространение молекулярного водорода в терапии, изучены не все его эффекты на молекулярном и внутриклеточном уровне [14]. Далее будут кратко рассмотрены основные известные механизмы действия водорода и на основе этого предложена обновленная схема внутриклеточного действия водорода, которая устраняет имеющиеся на сегодняшний день необъясненные противоречия в его эффектах.

### Физиологическое действие молекулярного водорода

Отмечено, что молекулярный водород, обладая способностью избирательно нейтрализовывать гидроксил-радикал и пироксинитрит [1], проявлял также противовоспалительное действие и стимулировал активность гемоксигеназы в макрофагах [15]. Противовоспалительное действие  $H_2$  настолько выражено, что может предотвращать даже сепсис [16–21]. Такой эффект  $H_2$  достигался благодаря предотвращению активации NLRP3 инфламмосомы в результате ее аутофагии и снижения митохондриального синтеза АФК [20, 22, 23]. Обнаруженный эффект  $H_2$  на митохондрии дополнительно стимулировал исследования, т. к. позволил предположить его действие при множестве заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией [24]. Хотя  $H_2$  и не является сам по себе митохондриально-направленным соединением, он может проникать сквозь мембраны в матрикс митохондрий и другие органеллы благодаря высокой проницаемости сквозь мембраны [25].

Стимуляция экспрессии гемоксигеназы является хорошо подтвержденной особенностью действия молекулярного водорода, повторяемой во многих исследованиях [15–19], в связи с этим данный фермент часто рассматривался как ключевой элемент, вызывающий

противовоспалительные эффекты. Стоит отметить, что сама по себе гемоксигеназа является потенциально достаточно сильным противовоспалительным фактором, т. к. способна блокировать провоспалительные сигнальные каскады – фактор некроза опухоли- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) и ядерный фактор  $\kappa B$  (*nuclear factor  $\kappa B$*  – Nf- $\kappa B$ ) [26]. Однако активация гемоксигеназы является составной частью еще более широкой реакции на окислительный стресс (ОС), регулируемой фактором транскрипции Nrf2 [19]. Nrf2 является важнейшим регулятором, модулирующим адаптацию клетки к ОС за счет экспрессии множества белков и соединений, необходимых для работы антиоксидантной системы защиты клеток [27].

### Противоречия в эффектах $H_2$ и их объяснение

При внимательном рассмотрении приведенных данных отмечено, что часть эффектов молекулярного водорода хорошо описывается его действием в качестве антиоксидантной молекулы. В частности, снижение уровня АФК могло быть причиной противовоспалительного действия водорода. При этом другая часть эффектов молекулярного водорода, наоборот, однозначно характерна для прооксидантов. Так, например, увеличение уровня экспрессии Nrf2 является одним из основных факторов адаптационного ответа на электрофилы и АФК [28]. Это противоречие длительное время оставалось нерешенным. В контексте действия  $H_2$  на митохондрии также существуют противоречия. По некоторым данным, снижение синтеза митохондриальных АФК под действием водорода происходило из-за понижения мембранного потенциала и вызванного этим предотвращения обратного переноса электронов на комплекс I дыхательной цепи [29]. Однако результаты исследования на культуре раковых клеток, наоборот, свидетельствуют об увеличении мембранного потенциала митохондрий [30].

Оба указанных противоречия можно объяснить, если предположить, что  $H_2$  функционирует не только как поглотитель радикалов, но и как фактор, вызывающий митохондриальный гормезис (адаптивную реакцию), и тем самым противодействующий ОС в клетках [30]. Показано, что  $H_2$  стимулировал митофагию [31] – процесс утилизации поврежденных митохондрий со сниженным потенциалом. В таком случае повышение мембранного потенциала митохондрий будет наблюдаться только через какое-то время после воздействия водорода, когда популяция митохондрий успеет обновиться. То же касается и активации Nrf2-каскада – на первом этапе он активируется из-за прооксидантного действия водорода (связанного с нарушением работы дыхательной цепи митохондрий), а далее экспрессия генов антиоксидантной системы защиты приводит, наоборот, к нейтрализации АФК и противовоспалительным эффектам. В пользу теории митохондриального гормезиса свидетельствует также то, что  $H_2$  стимулировал пролиферацию раковых клеток за счет индукции митохондриального ответа на несвернутые белки [32], который как раз и является типичным активатором митохондриального гормезиса [33, 34].

## Предлагаемый механизм действия молекулярного водорода

Несмотря на привлекательность концепции митохондриального гормезиса, для ее обоснования до недавнего времени не хватало данных о существовании непосредственного сенсора водорода в митохондриях. Среди возможных мишеней действия  $H_2$  в митохондриях отмечался в т. ч. убихинон [35]. Однако повышение количества убихинона является лишь частью общей адаптивной реакции. Согласно последним данным сделано заключение, что непосредственным сенсором  $H_2$  являются геммы в составе комплексов дыхательной цепи. Также недавно показано воздействие водорода на порфирины (в т. ч. геммы) и выявлен химический механизм их взаимодействия [36]. Оказалось, что в присутствии углекислоты растворенный в воде водород запускал каскад химических модификаций в активном (связывающем ион железа) центре порфириновой молекулы, что в итоге приводило к образованию ковалентной связи  $CO$ -группы с гемом. Таким образом, водород при высокой концентрации  $CO_2$  может приводить к такому же токсическому эффекту, как и угарный газ (монооксид углерода). Поскольку в матриксе митохондрий происходит образование  $CO_2$  в цикле Кребса, а его концентрация при активном метаболизме велика, именно в митохондриях стимулируемая водородом реакция ковалентной модификации гемов может протекать с наибольшей интенсивностью. Это также находится в полном согласии с тем, что экспрессия гемоксигеназы наиболее существенно и достоверно увеличивалась при  $H_2$ -терапии [15–19].

В связи с этим влияние водорода на геммы является недостающим звеном, которое не позволяло ранее

сформулировать полный и непротиворечивый молекулярный механизм действия  $H_2$ . Более того, в отличие от монооксида углерода, водород обладает избирательным действием на геммы в области с повышенной концентрацией углекислоты ( $CO_2$ ), благодаря чему  $H_2$  приобретает митохондриально-направленное действие.

Наиболее выраженные эффекты водорода, наблюдавшиеся у людей, животных и на клеточных линиях, сводятся к следующему:

- нейтрализация гидроксил-радикала и пероксинитрита;
- блокирование провоспалительных сигнальных каскадов;
- активация Nrf2 и гемоксигеназы;
- кратковременное снижение мембранного потенциала митохондрий;
- митохондриальная реакция на несвернутые белки и митофагия;
- обновление популяции митохондрий.

Механизм действия молекулярного водорода кратко представлен на рисунке.

В клетке при повышении уровня АФК происходит конкуренция между несколькими стрессовыми каскадами, в частности, между активацией Nrf2 и  $NF-\kappa B$ . Оба эти каскада направлены на защиту клетки и стимулируют антиоксидантную защиту, однако обладают существенно различным влиянием на иммунные клетки, т. к. только  $NF-\kappa B$  стимулировал экспрессию провоспалительных цитокинов и был необходим для активации инфламмосомы, вызывающей клеточную смерть по механизму пироптоза, связанному с развитием сепсиса [37].  $NF-\kappa B$  эффективен для устранения повреждений организма, связанных с инфекцией

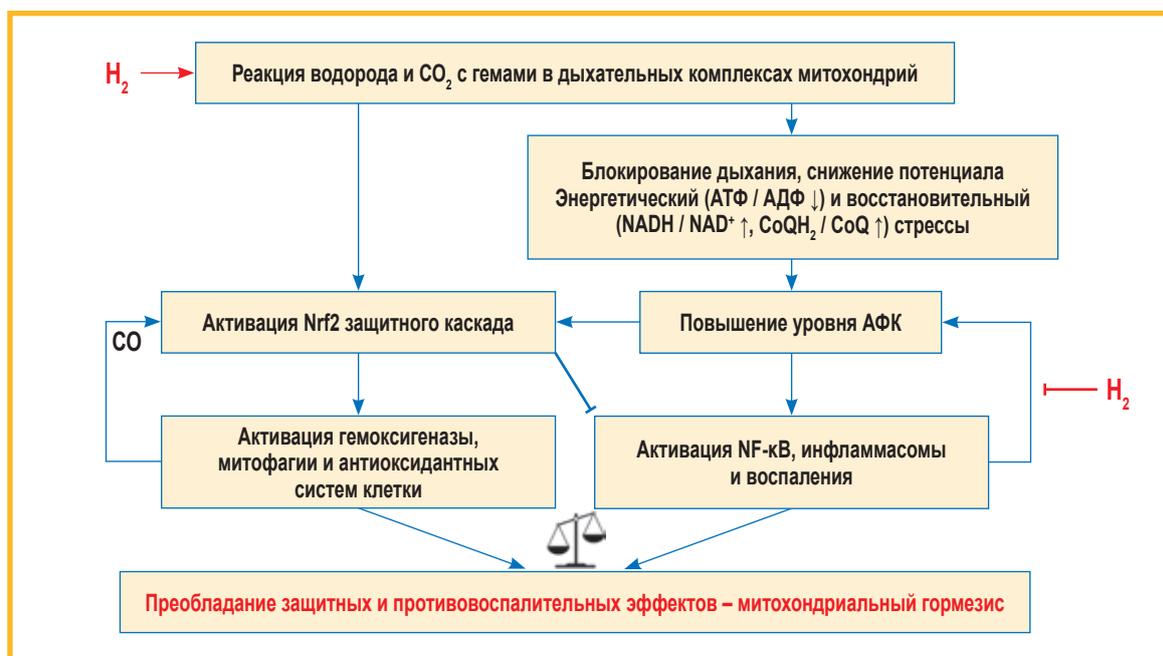


Рисунок. Схема действия молекулярного водорода на внутриклеточном уровне

Примечание:  $CO_2$  – углекислый газ; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат;  $NADH / NAD^+$  – соотношение восстановленной и окисленной форм никотинамидадениндинуклеотида;  $CoQH_2$  – убихинол;  $CoQ$  – убихинон; Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) – фактор 2, связанный с ядерным эритроид-2-фактором;  $NF-\kappa B$  (*Nuclear factor  $\kappa B$* ) – ядерный фактор  $\kappa B$ .

Figure. Mechanism of the action of molecular hydrogen at the intracellular level

и требующих высокой активности иммунной системы. В то же время его гиперактивация по иным причинам (например, при повышенном синтезе АФК из-за нарушений метаболизма или гипоксии) будет приводить к усугублению повреждений, причем процесс может приобрести автокаталитический (самоусиливающийся) характер [38]. Пути, активируемые Nrf2 и Nf-κB, тесно взаимосвязаны, конкурируют за связывание с одним транскрипционным коактиватором и могут подавлять друг друга различными косвенными способами [27]. В этом контексте в действии молекулярного водорода становятся очень важными 2 фактора — его прямое действие на гемы и антиоксидантное действие по отношению к АФК. Присутствие H<sub>2</sub>, с одной стороны, не дает ОС достигнуть той интенсивности, при которой сигнальный путь, активируемый Nf-κB, начнет необратимо превалировать, вызывая гибель клеток, а с другой — сохраняет менее активные сигнальные формы АФК и активирует Nrf2 из-за накопления поврежденных гемов. Таким образом, эти два уникальных свойства приводят к формированию условий, в которых Nrf2-каскад становится превалирующим, а Nf-κB — малоактивным.

Интересно отметить также, что при расщеплении гемов гемоксигеназой высвобождается также молекула монооксида углерода СО, которая сама является сигнальной и известна как активатор Nrf2 и фактор, вызывающий адаптацию к ишемии [39]. В целом эффекты малых доз монооксида углерода схожи с эффектами молекулярного водорода — он также препятствует воспалению и сепсису и используется в терапии [40]. Механизм действия СО, по-видимому, также в основном связан с ковалентным связыванием с гемами и компенсирующей активацией гемоксигеназы. При индукции гемоксигеназы при воздействии молекулярного водорода повышение концентрации СО может выступать в качестве положительной обратной связи — дополнительно стабилизировать активацию Nrf2.

Помимо внутриклеточных эффектов молекулярного водорода, необходимо отметить также возможность его влияния на организм на эндокринном уровне [41]. Наиболее вероятным гормоном, на который может оказывать влияние терапия водородной водой, является грелин [42, 43] — пептидный гормон, синтезируемый в основном в желудке, в связи с чем эффекты водорода на его синтез наиболее вероятны в случае перорального применения обогащенной водородом воды или высвобождающих водород частиц. Грелин обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами [44], известно позитивное действие грелина на сердце, вазодилатацию, клеточную пролиферацию [45]. Таким образом, грелин может дополнять положительные эффекты H<sub>2</sub>, вызванные его прямым внутриклеточным действием.

### Ограничения и предосторожности при терапии молекулярным водородом

Практически все отмеченные в исследованиях положительные эффекты водорода на животных и людях наблюдаются при состояниях, так или иначе связан-

ных с воспалением и ОС. Помимо прямого антиоксидантного действия водорода, как отмечено на рисунке, воздействие на систему внутриклеточной антиоксидантной защиты осуществляется посредством фактора транскрипции Nrf2. Важно подчеркнуть, что избыточная активация Nrf2 ведет к гиперстимуляции антиоксидантных систем, в частности избытку восстановленного глутатиона в клетке, т. е. провоцирует восстановительный стресс [46], который на уровне органов может привести, например, к кардиомиопатии [47]. Эти данные свидетельствуют о необходимости соблюдать баланс и избегать необоснованной стимуляции Nrf2 в условиях, когда отсутствуют патологии, связанные с избытком АФК и активных форм азота в организме. В этом отношении необходимо придерживаться схожих принципов умеренности, как и в применении антиоксидантов, избыток которых не менее опасен, чем их дефицит, и может также вести к гибели клеток и увеличивать риск развития некоторых видов рака [48].

Терапевтическое использование молекулярного водорода в случаях, связанных с острыми гипоксическими состояниями, крайне нежелательно, т. к. ковалентное связывание СО с гемом происходит только в условиях достаточно высоких концентраций углекислоты. Более того, при использовании H<sub>2</sub> подразумевается необходимость комбинированной терапии, направленной на снижение уровня гипоксии, например, посредством улучшения микроциркуляции в тканях и органах. Такой терапией могут быть классические фармакологические агенты, улучшающие микроциркуляцию по усмотрению специалистов. Перспективным представляется также использование комбинированной терапии с известным вазодилатирующим газом — оксидом азота. Молекулярный водород в этом случае, помимо прочего, может быть эффективен для устранения нежелательного образования пероксинитрита в организме [1], который может выделяться при реакции оксида азота с супероксидом [49].

С учетом того, что водород плохо растворяется в воде и быстро диффундирует в окружающую среду, а при ингаляциях используются его концентрации < 4 %, во избежание образования взрывоопасной смеси с кислородом, представляется маловероятным существенное влияние водородной терапии на распад гемоглобина или индукция критического нарушения функций митохондрий. Однако при терапии водородом не будет избыточным все же контролировать уровень билирубина — продукта распада гемов — и снижать дозировку при повышении этого показателя в крови.

### Заключение

Таким образом, в работе не только представлены современные данные о механизмах действия молекулярного водорода, но и предлагается наиболее полный его вариант, при помощи которого разъясняется ряд логических противоречий в имеющихся до этого интерпретациях экспериментальных данных. Показано, что H<sub>2</sub> может вызывать адаптационную реакцию организма, при-

водящую к восстановлению функций поврежденных митохондрий и повышению устойчивости организма к гипоксическим состояниям. Этот механизм принято называть митохондриальным гормезисом. Действие  $H_2$  происходит в присутствии  $CO_2$ , и в части молекулярных механизмов схоже с эффектами низких концентраций монооксида углерода — в своей основе они оба имеют слабую токсическую составляющую — повреждение гемов. Ключевым отличием действия  $H_2$  от CO при этом является направленное действие  $H_2$  на митохондрии, т. к. в них достигается наибольшая концентрация  $CO_2$  по сравнению с другими областями клетки, а также способность  $H_2$  восстанавливать активные формы кислорода и азота, которая препятствует развитию ОС. Благодаря этому водород проявляет комплексное противовоспалительное действие и является существенно более безопасным в применении, чем CO, хотя при его использовании в терапии требуется контроль токсичности, особенно в случае острых гипоксических состояний, связанных с повышением уровня  $CO_2$  в тканях.

## Литература / References

- Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
- Mohd Noor M.N.Z., Alauddin A.S., Wong Y.H. et al. A systematic review of molecular hydrogen therapy in cancer management. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2023; 24 (1): 37–47. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.1.37.
- Ramanathan D., Huang L., Wilson T., Boling W. Molecular hydrogen therapy for neurological diseases: a review of current evidence. *Med. Gas Res.* 2023; 13 (3): 94–98. DOI: 10.4103/2045-9912.359677.
- Wu C., Zou P., Feng S. et al. Molecular hydrogen: an emerging therapeutic medical gas for brain disorders. *Mol. Neurobiol.* 2023; 60 (4):1749–1765. DOI: 10.1007/s12035-022-03175-w.
- Li Y., Li G., Suo L., Zhang J. Recent advances in studies of molecular hydrogen in the treatment of pancreatitis. *Life Sci.* 2021; 264: 118641. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118641.
- Hong C.T., Hu C.J., Lin H.Y., Wu D. Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease: a pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (4): e24191. DOI: 10.1097/MD.00000000000024191.
- Botek M., Krejčí J., Valenta M. et al. Molecular hydrogen positively affects physical and respiratory function in acute post-COVID-19 patients: a new perspective in rehabilitation. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (4): 1992. DOI: 10.3390/ijerph19041992.
- Kura B., Szantova M., LeBaron T.W. et al. Biological effects of hydrogen water on subjects with NAFLD: a randomized, placebo-controlled trial. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (10): 1935. DOI: 10.3390/antiox11101935.
- Singh R.B., Tarnava A., Fatima G. et al. Can hydrogen water enhance oxygen saturation in patients with chronic lung disease? A non-randomized, observational pilot study. *Diseases.* 2023; 11 (4): 127. DOI: 10.3390/diseases11040127.
- Sumbalová Z., Kucharská J., Rausová Z. et al. The effect of adjuvant therapy with molecular hydrogen on endogenous coenzyme Q10 levels and platelet mitochondrial bioenergetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (15): 12477. DOI: 10.3390/ijms241512477.
- LeBaron T.W., Larson A.J., Ohta S. et al. Acute supplementation with molecular hydrogen benefits submaximal exercise indices: randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover pilot study. *J. Lifestyle Med.* 2019; 9 (1): 36–43. DOI: 10.15280/jlm.2019.9.1.36.
- Joli J., Buck P., Zipfel S., Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: a systematic review. *Front. Psychiatry.* 2022; 13: 947973. DOI: 10.3389/fpsy.2022.947973.
- Johnsen H.M., Filtvedt W., Hiorth M., Klaveness J. Silicon nanoparticles for oral administration of molecular hydrogen. *Int. J. Pharm.* 2022; 629: 122371. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122371.
- Hancock J.T., Russell G. Downstream signalling from molecular hydrogen. *Plants (Basel).* 2021; 10 (2): 367. DOI: 10.3390/plants10020367.
- Chen H.G., Xie K.L., Han H.Z. et al. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of molecular hydrogen in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int. J. Surg.* 2013; 11 (10): 1060–1066. DOI: 10.1016/j.ijssu.2013.10.007.
- Li Y., Li Q., Chen H. et al. Hydrogen gas alleviates the Intestinal injury caused by severe sepsis in mice by increasing the expression of heme oxygenase-1. *Shock.* 2015; 44 (1): 90–98. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000382.
- Li Y., Xie K., Chen H. et al. Hydrogen gas inhibits high-mobility group box 1 release in septic mice by upregulation of heme oxygenase 1. *J. Surg. Res.* 2015; 196 (1): 136–148. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.042.
- Yu Y., Yang Y., Bian Y. et al. Hydrogen gas protects against intestinal injury in wild type but not NRF2 knockout mice with severe sepsis by regulating HO-1 and HMGB1 release. *Shock.* 2017; 48 (3): 364–370. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000856.
- Zhang Y., Dong A., Xie K., Yu Y. Protective effects of hydrogen on myocardial mitochondrial functions in septic mice. *BioMed. Res. Int.* 2020; 2020: 1568209. DOI: 10.1155/2020/1568209.
- Chen H., Mao X., Meng X. et al. Hydrogen alleviates mitochondrial dysfunction and organ damage via autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 44 (4): 1309–1324. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4311.
- Dumbuya J.S., Li S., Liang L. et al. Effects of hydrogen-rich saline in neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in rat model of sepsis-associated encephalopathy. *J. Transl. Med.* 2022; 20 (1): 546. DOI: 10.1186/s12967-022-03746-4.
- Ren J.D., Wu X.B., Jiang R. et al. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by targeting the mitochondrial reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1863 (1): 50–55. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.10.012.
- Nie C., Ding X., Rong A. et al. Hydrogen gas inhalation alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by the inhibition of oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis in rats. *Life Sci.* 2021; 272: 119248. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119248.
- Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1820 (5): 586–594. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.05.006.
- Ostojic S.M. Targeting molecular hydrogen to mitochondria: barriers and gateways. *Pharmacol. Res.* 2015; 94: 51–53. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.02.004.
- Chen L.G., Zhang Y.Q., Wu Z.Z. et al. Peanut arachidin-1 enhances Nrf2-mediated protective mechanisms against TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 expression and NF- $\kappa$ B activation in endothelial cells. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (1): 541–547. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3238.
- Saha S., Buttari B., Panieri E. et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules.* 2020; 25 (22): 5474. DOI: 10.3390/molecules25225474.
- Nguyen T., Nioi P., Pickett C.B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (20): 13291–13295. DOI: 10.1074/jbc.R900010200.
- Ishihara G., Kawamoto K., Komori N., Ishibashi T. Molecular hydrogen suppresses superoxide generation in the mitochondrial complex I and reduced mitochondrial membrane potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 522 (4): 965–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.135.
- Murakami Y., Ito M., Ohsawa I. Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0176992. DOI: 10.1371/journal.pone.0176992.
- Yang Y.X., Fei W.Y., Liu M.S. et al. Molecular hydrogen promotes adipose-derived stem cell myogenic differentiation via regulation of mitochondria. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2023; 18 (6): 864–875. DOI: 10.2174/1574888X17666220926115240.
- Hasegawa T., Ito M., Hasegawa S. et al. Molecular hydrogen enhances proliferation of cancer cells that exhibit potent mitochondrial unfolded protein response. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (5): 2888. DOI: 10.3390/ijms23052888.

33. Tran H.C., Van Aken O. Mitochondrial unfolded protein-related responses across kingdoms: similar problems, different regulators. *Mitochondrion*. 2020; 53: 166–177. DOI: 10.1016/j.mito.2020.05.009.
34. Suárez-Rivero J.M., Pastor-Maldonado C.J., Povea-Cabello S. et al. Activation of the mitochondrial unfolded protein response: a new therapeutic target? *Biomedicine*. 2022; 10 (7): 1611. DOI: 10.3390/biomedicine10071611.
35. Gvozđjaková A., Kucharská J., Kura B. et al. A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 98 (1): 29–34. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0281.
36. Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: a redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res.* 2023; 16 (2): 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
37. Zheng X., Chen W., Gong F. et al. The Role and Mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis: a review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 711939. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711939.
38. Нестеров С.В., Ягужинский Л.С., Подопривога Г.И., Нарцисов Я.Р. Автокаталитический цикл в патогенезе сахарного диабета: биохимические и патофизиологические аспекты метаболической терапии с помощью натуральных аминокислот на примере глицина. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (4): 283–292. DOI: 10.14341/DM9529. / Nesterov S.V., Yaguzhinsky L.S., Podoprivoga G.I., Nartsisov Ya.R. [Autocatalytic cycle in the pathogenesis of diabetes mellitus: biochemical and pathophysiological aspects of metabolic therapy with natural amino acids on the example of glycine]. *Sakharnyy diabet*. 2018; 21 (4): 283–292. DOI: 10.14341/DM9529 (in Russian).
39. Wang B., Cao W., Biswal S., Doré S. Carbon monoxide-activated Nrf2 pathway leads to protection against permanent focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2011; 42 (9): 2605–2610. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607101.
40. Cavicchioli F., Cesarotti I.M., Fangman M. et al. Carbon monoxide therapy using hybrid carbon monoxide-releasing/Nrf2-inducing molecules through a neuroprotective lens. *Chemistry*. 2021; 3 (3): 800–817. DOI: 10.3390/chemistry3030057.
41. Назаров Е.И., Мами Н., Хлусов И.А., Панов С.А. Принципы изменения гормонального статуса пациентки при реабилитации медицинскими газами. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2023; (3): 40–53. DOI: 10.5281/zenodo.8392145. / Nazarov E.I., Mami N., Panov S.A. [Principles of changing the patient's hormonal status in rehabilitation with medical gases]. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2023; (3): 40–53. DOI: 10.5281/zenodo.8392145 (in Russian).
42. Matsumoto A., Yamafuji M., Tachibana T. et al. Oral “hydrogen water” induces neuroprotective ghrelin secretion in mice. *Sci. Rep.* 2013; 3: 3273. DOI: 10.1038/srep03273.
43. Ostojic S.M. Does H2 alter mitochondrial bioenergetics via GHS-R1α activation? *Theranostics*. 2017; 7 (5): 1330–1332. DOI: 10.7150/thno.18745.
44. Логинова О.А., Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Физиологические эффекты грелина. *Вестник Пермского университета. Серия Биология*. 2018; (4): 443–453. Доступно на: <https://press.psu.ru/index.php/bio/article/view/2773> / Loginova O.A., Orlova E.G., Shirshov S.V. [Physiological effects of ghrelin]. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya Biologiya*. 2018; (4): 443–453. Available at: <https://press.psu.ru/index.php/bio/article/view/2773> (in Russian).
45. Васюкова О.В., Витебская А.В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии. *Проблемы эндокринологии*. 2006; 52 (2): 3–7. DOI: 10.14341/probl20065223-7. / Vasyukova O.V., Vitebskaya A.V. [Ghrelin: biological significance and prospects for use in endocrinology]. *Problemy endokrinologii*. 2006; 52 (2): 3–7. DOI: 10.14341/probl20065223-7 (in Russian).
46. Xiao W., Loscalzo J. Metabolic responses to reductive stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2020; 32 (18): 1330–1347. DOI: 10.1089/ars.2019.7803.
47. Zhang X., Min X., Li C. et al. Involvement of reductive stress in the cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of heat shock protein 27. *Hypertension*. 2010; 55 (6): 1412–1427. DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.147066.
48. Lu L.Y., Ou N., Lu Q.B. Antioxidant Induces DNA damage, cell death and mutagenicity in human lung and skin normal cells. *Sci. Rep.* 2013; 3: 3169. DOI: 10.1038/srep03169.
49. Ducrocq C., Blanchard B., Pignatelli B., Ohshima H. Peroxynitrite: an endogenous oxidizing and nitrating agent. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999; 55 (9): 1068–1077. DOI: 10.1007/s000180050357.

Поступила: 30.10.23

Принята к печати: 11.12.24

Received: October 30, 2023

Accepted for publication: December 11, 2023

#### Информация об авторах / Authors Information

**Нестеров Семен Валерьевич** — к. б. н., старший научный сотрудник Отделения биоэнергетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»; тел.: (499) 196-95-39 (доб.: 3268); e-mail: [semen.v.nesterov@phystech.edu](mailto:semen.v.nesterov@phystech.edu) (SPIN-код: 1692-2290; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4215-9963>)

**Semen V. Nesterov**, Candidate in Biology, Senior Researcher, Department of Bioenergetics, Federal State Budgetary Institution National Research Center “Kurchatov Institute”; tel.: (499) 196-95-39 (add. 3268); e-mail: [semen.v.nesterov@phystech.edu](mailto:semen.v.nesterov@phystech.edu) (SPIN: 1692-2290; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4215-9963>)

**Рогов Антон Геннадьевич** — к. б. н., начальник лаборатории молекулярной биоэнергетики Отделения биоэнергетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»; тел.: (499) 196-95-39 (доб.: 3268); e-mail: [rogov\\_ag@nrcki.ru](mailto:rogov_ag@nrcki.ru) (SPIN: 4747-7189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2286-4961>)

**Anton G. Rogov**, Candidate in Biology, Head of Molecular Bioenergetics Laboratory, Department of Bioenergetics, Federal State Budgetary Institution National Research Center “Kurchatov Institute”; tel.: (499) 196-95-39 (add.: 3268); e-mail: [rogov\\_ag@nrcki.ru](mailto:rogov_ag@nrcki.ru) (SPIN: 4747-7189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2286-4961>)

**Василов Раиф Гаянович** — д. б. н., профессор, заместитель руководителя по научной работе Отделения биоэнергетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»; тел.: (499) 196-71-00 (доб. 3204); e-mail: [Vasilov\\_RG@nrcki.ru](mailto:Vasilov_RG@nrcki.ru) (SPIN: 4377-8126; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-3502>)

**Raif G. Vasilov**, Doctor in Biology, Professor, Deputy Head for Research, Department of Bioenergetics, Federal State Budgetary Institution National Research Center “Kurchatov Institute”; tel.: (499) 196-71-00 (add.: 32-04), e-mail: [Vasilov\\_RG@nrcki.ru](mailto:Vasilov_RG@nrcki.ru) (SPIN: 4377-8126; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-3502>)

#### Участие авторов

**Нестеров С.В.** — сбор, анализ и обсуждение материала, написание текста  
**Рогов А.Г.** — сбор, анализ и обсуждение материала  
**Василов Р.Г.** — анализ и обсуждение материала, концепция исследования  
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Nesterov S.V.** — collection, analysis and discussion of the material, writing the text  
**Rogov A.G.** — collection, analysis and discussion of the material  
**Vasilov R.G.** — analysis and discussion of the material, research concept  
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.